

Étude de l'effet d'un traitement génique sur les anomalies de l'émail dans un modèle murin de mucoviscidose

NEDJAR Dinne^{1,2}, TABARY Olivier³, MITRI Christie³, SLIMANI Lotfi^{1,4}, CHAUSSAIN Catherine^{1,5}, TILOTTA Françoise^{1,4,5}

- 1. URP 2496 Pathologies, Imagerie et Biothérapies Orofaciales, Montrouge, France
- 2. UFR Santé Médecine et Biologie Humaine, Université Sorbonne Paris Nord, Bobigny, France
- 3. UMR 938, INSERM, CDR Saint Antoine, Équipe Mucoviscidose : physiopathologie et génomique
- 4. Plateforme Imageries du Vivant, Montrouge, France
- 5. Faculté de chirurgie dentaire, Université Paris Cité, 92120 Montrouge, France

Introduction :

La mucoviscidose (*cystic fibrosis* - CF) est une maladie génétique causée par des mutations du gène CFTR qui code pour un canal chlorure, entraînant un épaississement du mucus dans les voies respiratoires et digestives, pouvant conduire à des infections et inflammations pulmonaires, et éventuellement à une défaillance respiratoire. Malgré les avancées des traitements, des complications comme des défauts d'émail et des douleurs dentaires persistent, notamment chez les patients avec les mutations F508Del et G542X, cette dernière les rendant inéligibles aux traitements actuels. Ainsi, il est nécessaire de trouver des traitements alternatifs afin de remédier à ces complications et notamment aux problèmes dentaire traités dans notre étude.

Objectif :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact d'un traitement par un oligonucléotide (ASO) qui permet de pallier la déficience de CFTR en augmentant l'activité du canal chlorure ANO1 (Anoctamine-1). L'étude est menée sur le phénotype amélaire d'un modèle murin.

Méthodologie :

Protocole : ASO ANO1 vs ASO Véhicule chez les souris G542X (N=4 souris par groupe)

Analyses Macroscopie - Imagerie - Structurale

Protocole			
Prise de photos des incisives	Acquisition des hémimandibules et segmentation via les logiciels	Application d'indents de 3 µm de profondeur sur l'émail	Blayage de l'émail après métallisation à l'or
Objectif			
Étudier la qualité de l'émail	Étudier le volume et la densité de l'émail	Étudier la dureté et l'élasticité de l'émail	Étudier la structure des prismes de l'émail

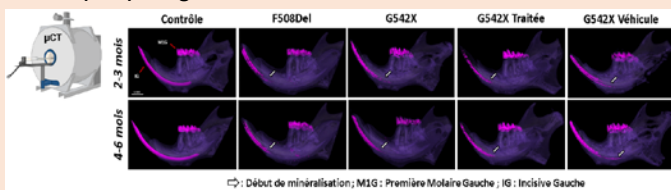
Résultats :

Hypominéralisation des incisives des souris CF non traitées, traitées et véhicules (N=4)



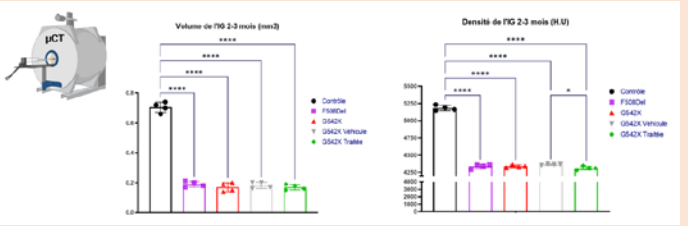
Les souris transgéniques présentent un émail hypominéralisé, avec des dents blanches, fissurées et sensibles, contrairement aux souris sauvages dont l'émail est bien minéralisé. Le traitement ASO ANO1 améliore la morphologie des incisives, les rendant plus lisses, suggérant qu'il réduit les dommages amélaire liés à l'absence de CFTR.

Pas de restauration de l'émail des incisives par le traitement ASO ANO1 (N=4) – Logiciel OsiriX

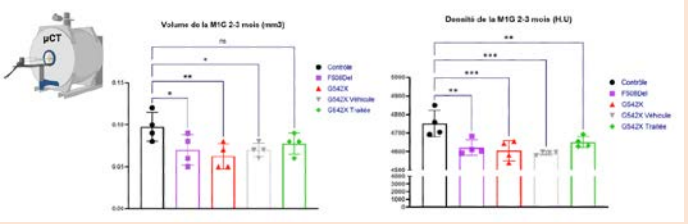


Les représentations 3D des hémimandibules montrent une réduction du volume et de la densité de l'émail chez les souris transgéniques, avec une minéralisation incomplète, surtout pour les incisives. Le traitement ASO ANO1 améliore la minéralisation des molaires, tandis que l'hypominéralisation des dents reste stable dans le temps. L'absence de CFTR semble être la cause principale de cette altération de l'émail.

Pas de restauration de l'émail des incisives par le traitement ASO ANO1 (N=4) – Logiciel Analyze 14.0

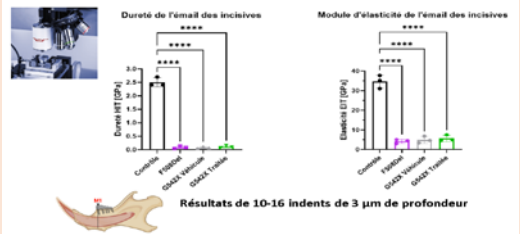


Restauration partielle de l'émail des molaires par le traitement ASO ANO1 (N=4) – Logiciel Analyze 14.0

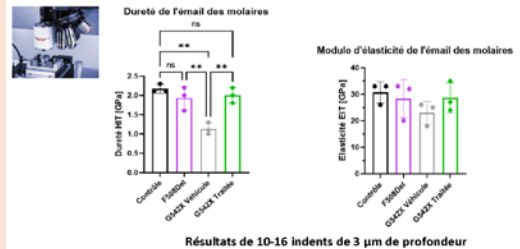


Les analyses au micro-CT révèlent une diminution significative du volume et de la densité de l'émail chez les souris transgéniques, particulièrement au niveau des incisives. Le traitement par ASO ANO1 montre une augmentation de la minéralisation de l'émail au niveau des molaires par rapport aux souris véhicules. Pas de différence entre les 2 périodes.

Pas de restauration des propriétés biomécaniques de l'émail des incisives par ASO ANO1 (N=3) – Âgées de 2-3 mois

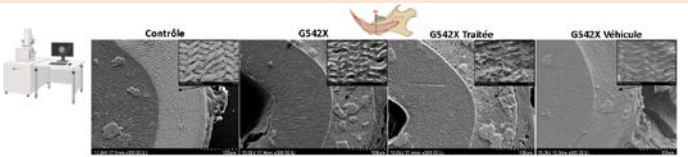


Restauration partielle des propriétés biomécaniques de l'émail des molaires par ASO ANO1 (N=3) – Âgées de 2-3 mois

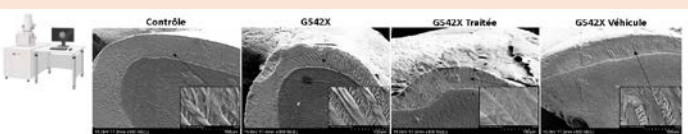


La nanoindentation indique une altération des propriétés biomécaniques de l'émail chez les souris transgéniques, surtout au niveau des incisives, tandis que les souris traitées présentent une dureté accrue au niveau des molaires. Pas de différence entre les 2 périodes.

Perte de structure des prismes de l'émail des incisives CF (N=3)



Altération moins sévère de la structure des prismes de l'émail des molaires CF (N=3)



Les résultats du MEB montrent que chez les souris CF, l'émail des incisives est plus altéré que celui des molaires, mais le traitement ASO ANO1 améliore légèrement la structure des prismes des molaires.

Conclusion :

Le canal CFTR est crucial pour la minéralisation de l'émail chez les souris atteintes de mucoviscidose. Le traitement ASO ANO1 semble légèrement améliorer l'émail des molaires, probablement via la salive. Des études supplémentaires permettront de comprendre l'hypominéralisation de l'émail chez les souris CF et confirmer la présence du canal ANO1 dans les améloblastes.